



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 206 149
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **86108037.2**

(51) Int. Cl.: **C 07 C 121/75, C 07 C 120/00**

(22) Anmeldetag: **12.06.86**

(30) Priorität: **25.06.85 DE 3522629**

(71) Anmelder: **BAYER AG, Konzernverwaltung RP Patentabteilung, D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk (DE)**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: **30.12.86**
Patentblatt 86/52

(72) Erfinder: **Fuchs, Rainer, Dr., Roeberstrasse 8,
D-5600 Wuppertal 1 (DE)**
Erfinder: **Wittig, Andreas, Dr., Am Friedenshain 33,
D-5600 Wuppertal (DE)**

(54) **Verfahren zur Herstellung bestimmter Enantiomerenpaare von
Permethrinsäure-alpha-cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzyl-ester.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bestimmter Enantiomerenpaare von Permethrinsäure- α -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester ausgehend vom Gemisch aller sterischen und optischen Isomeren.

Es wurde gefunden, daß man ein Gemisch aller 8 Stereoisomeren der Verbindung Permethrinsäure- α -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester in die Enantiomerenpaare

- b) 1R-3R- α S + 1R-3S- α R und
- d) 1R-3S- α S + 1S-3R- α R

dadurch überführen kann, daß man dieses Gemisch aller Stereoisomeren in einem Alkanol mit 2-4 C-Atomen löst, als Base ein sekundäres oder tertiäres Amin mit jeweils 2-6 C-Atomen je Alkylteil zusetzt und aus der erhaltenen Lösung das Gemisch der Enantiomerenpaare b und d auskristallisiert.

EP 0 206 149 A2

5 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 5090 Leverkusen, Bayerwerk
Konzernverwaltung RP
Patentabteilung Er/m-c

24. JUNI 1985

10

Verfahren zur Herstellung bestimmter Enantiomerenpaare von
Permethrinsäure- α -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzyl-ester

15

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bestimmter Enantiomerenpaare von Permethrinsäure- α -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester ausgehend vom Gemisch aller sterischen und optischen Isomeren.

20

Es ist bekannt, daß Enantiomere von Verbindungen mit einem aciden Wasserstoffatom an einem asymmetrischen C-Atom durch Behandeln mit Basen epimerisiert werden können. Die bei der Reaktion mit Basen entstehenden Carbanionen gehen

25 ständig rasch in ihre denkbaren enantiomeren Formen über.

Sie passieren dabei kurzzeitig den ebenen Zustand (P.

Sykes: Reaktionsaufklärung - Methoden und Kriterien der organischen Reaktionsmechanistik; Verlag Chemie 1973, S.

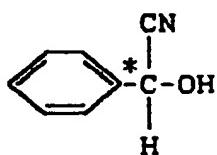
133 und D.J. Cram: Fundamentals in Carbanion Chemistry,

30 S. 85-105, Academic Press New York (1965).

Dieser Fall wird z.B. auch bei der leichten basenkatalysierten Epimerisierung von optisch aktiver Mandelsäure-nitril der Formel

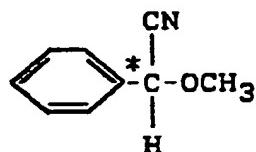
35

5



10 und des entsprechenden Methylethers der Formel

15



zu den razemischen Verbindungen beobachtet. (Smith: J.
Chem. Soc. 1935, S. 194 und Smith: Ber. 64 (1931) S.427.)

20

Je nach Löslichkeit der Gleichgewichtspartner eines Epimerisierungsgleichgewichtes im labilen Diastereomeren kann das Gleichgewicht sehr stark oder vollständig auf eine Seite verschoben werden, wenn ein Teil auskristallisiert.

25 Dieser Fall wird als "second order asymmetric transformation" bezeichnet. (K. Mislow, Introduction to Stereochemistry, W.C. Benjamin Inc. New York, Amsterdam 1966, Seite 122 oben.)

30 Dieser Effekt kann jedoch nur zur praktischen Anwendung gebracht werden, wenn es gelingt, ein Lösungsmittel zu finden, in dem ein Stereoisomer und/oder sein Spiegelbild leichter und das andere Stereoisomer und/oder sein Spiegelbild schwerer löslich ist.

35

5 Eine solche Reaktion ist beispielsweise bereits mit dem optisch aktiven 2,2-Dimethyl-3R-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropan-1R-carbonsäure- α -cyano-(α RS)-3-phenoxybenzylester bekannt geworden (DE-OS 2 718 039). Als epimerisierende Basen werden Ammoniak und Amine eingesetzt. Als Lösungsmittel werden Acetonitril sowie niedere Alkanole eingesetzt. Dabei wird jedoch vom Ester eines bestimmten Enantiomeren der Carbonsäure (1R3R) ausgegangen.

10 Es fehlt jeder Hinweis darauf, daß dieses Verfahren auch eingesetzt werden kann, um aus dem razemischen Gemisch alle 8 Stereoisomeren der obigen Verbindung eine Abtrennung von gewissen Stereoisomeren durch Epimerisierung der anderen zu erreichen.

15 20 Des weiteren ist aus DE-OS 2 903 057 bekannt, daß auch die 4 stereoisomeren α -Cyano-(α R,S)-3-phenoxybenzylester einer razemischen Carbonsäure durch Behandlung mit Basen am α -Kohlenstoffatom neben der Cyanogruppe epimerisiert werden können und aus geeigneten Lösungsmitteln ein einzelnes Enantiomerenpaar auskristallisiert werden kann. Auch hier werden als geeignete Lösungsmittel niedere Alkohole, insbesondere Methanol, genannt. Als Base wird wäßriger Ammoniak eingesetzt.

25 30 In ähnlicher Weise verläuft nach EP-OS 22 382 ein Verfahren zur Umwandlung des Stereoisomerengemisches der 4 cis-Isomeren von Permethrinsäure- α -cyano-3-phenoxy-benzylester in ein reines Enantiomerenpaar durch Auskristallisieren des schwerer löslichen Enantiomerenpaares in einem geeigneten Lösungsmittel, durch anschließendes Epimerisieren

- 5 des in Lösung verbleibenden anderen Enantiomerenpaars mit einer Base und erneutes Auskristallisieren des schwerer löslichen Enantiomerenpaars. Kristallisieren und Epimerisieren werden dabei in getrennten Stufen vorgenommen. Als geeignetes Lösungsmittel werden dabei Kohlenwasserstoffe,
10 insbesondere Hexan, offenbart. Als Basen werden Amine, insbesondere Triethylamin, eingesetzt.

Aus DE-OS 3 115 881 ist ein weiteres Verfahren zur Umwandlung des Stereoisomerengemisches aller 4 cis-Isomeren von
15 α -Cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäureester in ein einzelnes Enantiomerenpaar bekannt geworden. Dabei wird als Lösungsmittel und gleichzeitig als Base ein organisches Amin verwendet. Als gut geeignet wird dabei Triethylamin und Diisopropylamin
20 beschrieben. Als ungeeignet wird Tri-n-propylamin und n-Butylmethylamin genannt. Auch bei diesem Verfahren wird jedoch mit einem sterisch einheitlichen razemischen Säureteil (cis-Isomeren) gearbeitet. Auch hier fehlt jeder Hinweis darauf, ob eine Abtrennung einzelner Stereoisomeren
25 auch aus dem Gemisch aller 8 denkbaren Stereoisomeren möglich ist.

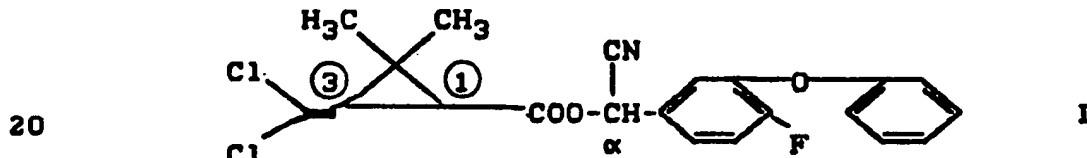
Es ist nicht möglich, Vorhersagen darüber zu machen, welche Lösungsmittel sich zur Trennung von Enantiomeren oder
30 Diastereomeren der Enantiomerenpaare eignen.

Es ist daher erforderlich, für jede einzelne Verbindung und bei cis-trans Isomeren auch für jedes einzelne cis- und/oder trans-Stereoisomerenpaar, ein geeignetes Trenn-
35 system zu entwickeln. Erfahrungen aus prinzipiell ähnlich

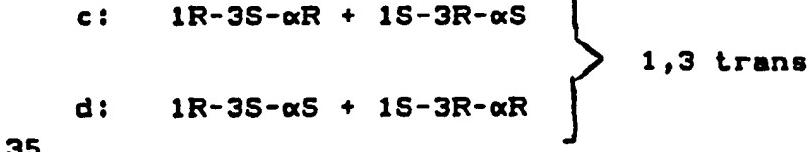
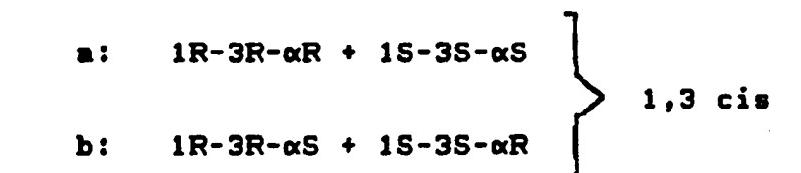
5 gelagerten Fällen lassen sich nur gelegentlich und dann
in nicht vorhersehbarer Weise übertragen.

10 Insbesondere geht es aus der angegebenen Literatur nicht
hervor, ob und mit welchen Lösungsmitteln es möglich ist,
die gewünschten cis- und trans-Diastereomeren gleichzeitig
abzutrennen.

15 2,2-Dimethyl-3-dichlorvinyl-cyclopropan-carbonsäure-(Per-
methrinsäure)-α-cyano-3'-phenoxy-4'-fluorbenzylester be-
sitzt die Strukturformel I



Die Verbindung besitzt drei asymmetrische Zentren ①, ③
und α. Sie liegt damit in folgenden Enantiomerenpaaren
vor:



5 Besonders wirksam gegen zahlreiche wirtschaftlich interessante Schädlinge sind die Enantiomerenpaare b und d.

Bei der technischen Herstellung der Verbindung der Formel I sind die Verhältnisse der Enantiomerenpaare a - d nur
10 in einem gewissen engen Rahmen variabel. Bei einer typischen technisch hergestellten Verbindung der Formel I liegen die Enantiomerenpaare a - d z.B. in folgendem Verhältnis vor (bezogen auf 100 %)

$$\begin{aligned} a &= 24,5 \% \\ 15 \quad b &= 17,5 \% \\ c &= 34,5 \% \\ d &= 23,5 \%. \end{aligned}$$

Es sollte ein Verfahren gefunden werden, mit dem sich das
20 Verhältnis der Enantiomerenpaare a - d im Gemisch aller Enantiomeren zugunsten der Enantiomerenpaare b und d verändert.

Es wurde gefunden, daß man ein Gemisch aller 8 Stereoisomeren der Verbindung Permethrinsäure- α -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester in die Enantiomerenpaare
25 b) 1R-3R- α S + 1S-3S- α R und
d) 1R-3S- α S + 1S-3R- α R dadurch überführen kann, daß man dieses Gemisch aller Stereoisomeren in einem Alkanol mit 2-4 C-Atomen löst, als
30 Base ein sekundäres oder tertiäres Amin mit jeweils 2-6 C-Atomen je Alkylteil zusetzt und aus der erhaltenen Lösung das Gemisch der Enantiomerenpaare b und d auskristallisiert, wobei das Verhältnis der gemeinsam auskristallisierten Enantiomerenpaare b/d dem cis/trans Verhältnis der eingesetzten Enantiomerenpaare (a+b)/(c+d) entspricht.
35

5 Es war überraschend, daß es für diesen Vorgang nicht erforderlich war, von einem in Säureteil sterisch einheitlichen Ester auszugehen, sondern daß eine Umwandlung des technisch anfallenden Gemisches aus allen 8 Stereoisomeren der cis- und trans-Reihe in ein Gemisch, bestehend aus nur noch im wesentlichen 4 cis- und trans-Stereoisomeren gelang.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einem Alkanol mit 2-4 C-Atomen als Lösungsmittel durchgeführt. Bevorzugt wird Isopropanol verwendet.

Als Base werden sekundäre oder tertiäre Alkylamine mit jeweils 2-6 C-Atomen je Alkylteil verwendet. Bevorzugt werden Di-iso-Butylamin und Tri-n-Butylamin verwendet.

Das Mischungsverhältnis zwischen Alkanol und Amin (in Gewichtsteilen) kann in einem Bereich von Alkanol/Amin = 1000/1 bis 1/10 variieren. Bevorzugt wird ein Mischungsverhältnis Alkanol/Amin von 100/0,5 bis 100/20.

Das Mischungsverhältnis der eingesetzten technischen Ware der Strukturformel I mit dem verwendeten Alkanol (in Gewichtsteilen) kann in einem Bereich von I/Alkanol = 10/1 bis 1/10 variieren. Bevorzugt ist ein Bereich von 3/1 bis 1/3.

Die Alkanole und Amine werden im wesentlichen wasserfrei eingesetzt. Das technische cis/trans-Ausgangsmaterial wird in der Mischung aus Alkanol und Aminbase bei 40-80°C, be-

35

5 vorzugt zwischen 50 und 70°C, gelöst. Man kühlt anschließend die Lösung auf -25 bis +30°C ab. Die Kristallisation kann durch Zugabe einiger Kleinkristalle der Enantiomerenpaare b + d beschleunigt werden. Jedoch erfolgt die Kristallisation auch schon spontan. Die Isolierung der Enantiomerenpaare b + d erfolgt in üblicher Weise z.B. durch Filtration oder Zentrifugieren.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne eine Beschränkung hinsichtlich ihrer Reichweite anzugeben.

15

Für die Beispiele wurde ein technisches Produkt folgender Zusammensetzung benutzt:

20 Isomerenzusammensetzung Ia = 25,2 %
(bezogen auf 100 %) Ib = 19,2 %
 Ic = 32,2 %
 Id = 23,3 %

25 Wirkstoffgehalt = 92 %
(Ia+b+c+d)

30

35

5 Beispiel 1

100 g eines technischen cis/trans-Gemisches aller 8 Stereoisomeren von α -Cyano-3-phenoxy-4-fluorbenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropancarbonsäureester werden

10 unter Erwärmung auf 50°C in 100 g Isopropanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf 20°C werden zu dieser Mischung 4 g Diisobutylamin gegeben. Anschließend wird bei 20-23°C gerührt. Hierbei setzt meist eine spontane Kristallisation ein, die durch Zugabe einiger Impfkristalle von Ib und Id beschleunigt werden kann. Nach einer Rührzeit von 9 Tagen bei 20-23°C wird die Reaktionsmischung auf 5°C abgekühlt und die entstandenen Kristalle abgesaugt. Die Kristalle werden 2 x mit je 50 ml eiskaltem Isopropanol gewaschen, trocken gesaugt und an der Luft getrocknet.

20

Man erhält 82,2 g (87,8 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Produkts mit einem Schmelzpunkt von 82-89°C und folgender durch HPLC ermittelter Isomerenzusammensetzung (bezogen auf 100 %):

25 Ia = 0,8 %, Ib = 38,8 %, Ic = 1,9 %, Id = 58,5 %.

Beispiel 2

100 g des technischen cis/trans Gemisches aller 8 Stereo-
30 isomeren von α -Cyano-3-phenoxy-4-fluorbenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropancarbonsäureester werden wie in Beispiel 1 beschrieben mit den in Tabelle 1 aufgeführten Alkanolen und Aminen umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

35

0206149

Tabelle 1

Alkanol + <u>Amin</u>	Menge in g	Rührzeit in Tagen	Ausbeute an Kristallinem Produkt in % d.Th.	Isomerenzusammensetzung			
				Ia	Ib	Ic	Id
Methanol	100	9	0	-	-	-	-
Di-iso-Butylamin	4			es tritt Zersetzung ein			
n-Propanol	100	9	64	0,5	31,8	1,9	65,8
Di-iso-Butylamin	4			10 -			
n-Butanol	100	9	51,3	0,4	16,1	2,2	81,0
Di-iso-Butylamin	4						
sec.-Butanol	100	9	49	-	-	-	-
Di-iso-Butylamin	4						
tert.-Butanol	100	9	40	-	-	-	-
Di-iso-Butylamin	4						
Ethanol	100	7	55	0,24	15,8	1,4	82,6
Di-iso-Butylamin	4						

Le A 23 916

5

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung des Gemisches folgender Enantiomerenpaare der Verbindung Permethrinsäure- α -cyano-3-phenoxy-4-fluor-benzylester:
 - b) 1R-3R- α S + 1S-3S- α R und
 - d) 1R-3S- α S + 1S-3R- α R,dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aller 8 Stereoisomeren der Verbindung Permethrinsäure- α -cyano-3-phenoxy-4-fluorbenzylester in einem Alkohol mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen löst, ein sekundäres oder tertiäres Amin mit jeweils 2-6 Kohlenstoffatomen je Alkylteil als Base zusetzt und aus der erhaltenen Lösung das Gemisch der Enantiomerenpaare b) und d) auskristallisiert.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base Di-iso-Butylamin und/oder Tri-n-butylamin einsetzt.
- 25 3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkohol mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen Isopropanol einsetzt.
- 30 4. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischungsverhältnis Alkohol/Amin in Gewichtsteilen von 1000/1 bis 1/10 beträgt.

35

Le A 23 916

0206149

5 5. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischungsverhältnis Alkohol/Amin in Gewichtsteilen von 100/0,5 bis 100/20 beträgt.

10

15

20

25

30

35

Le A 23 916

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.